ARTICOLO
DI AGGIORNAMENTO



Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia
2024;50:89-96; doi: 10.32050/0390-0134-N665

Gestione del paziente con sarcopenia nel pre- e post-operatorio: ruolo della riabilitazione e della terapia nutrizionale

Management of patient with sarcopenia in the pre- and post-operative period: the role of rehabilitation and nutritional therapy

Giovanni Iolascon[1], Antimo Moretti[1], Mariangela Rondanelli[2] *(foto)*

[1] Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e OdontoiatricheUniversità degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"; [2] Dipartimento di Sanità Pubblica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Pavia

Riassunto

La sarcopenia, caratterizzata dalla perdita di massa e forza muscolare, aumenta il rischio di complicanze post-operatorie come infezioni, cadute, ritardo nel recupero funzionale, maggiori necessità di riabilitazione e prolungata ospedalizzazione e, infine, aumento della mortalità. La diagnosi precoce, mediante strumenti validati e di semplice esecuzione, è cruciale per pianificare interventi sicuri ed efficaci. Programmi riabilitativi pre-operatori integrati, inclusi esercizi di rinforzo muscolare, esercizio aerobico, associati a valutazioni e interventi nutrizionali, sono fondamentali nel migliorare l'esito post-operatorio. Interventi nutrizionali con modulatori pro-anabolici come vitamina D, leucina, omega-3 e probiotici sono essenziali per contrastare la sarcopenia e migliorare la risposta al trattamento. L'approccio multidimensionale delineato nel manoscritto suggerisce strategie avanzate per ottimizzare il recupero funzionale e ridurre le complicazioni nei pazienti sarcopenici sottoposti a chirurgia.

Parole chiave: sarcopenia, leucina, alimenti a fini medici speciali, terapia nutrizionale, riabilitazione, preabilitazione, rinforzo muscolare, esercizio aerobico

Summary

Sarcopenia, a disease characterized by the loss of muscle mass and strength, increases the risk of post-operative complications such as infections, falls, delayed functional recovery, greater rehabilitation needs, prolonged hospitalization, and, ultimately, higher mortality. Early diagnosis, using validated and easy-to-use tools, is crucial for planning safe and effective interventions. Integrated pre-operative rehabilitation programs, including muscle strengthening exercises, aerobic exercise, combined with nutritional assessments and interventions, are fundamental in improving post-operative outcomes. Nutritional interventions with pro-anabolic modulators such as vitamin D, leucine, omega-3, and probiotics are essential for counteracting sarcopenia and enhancing treatment response. The multidimensional approach outlined in the manuscript suggests advanced strategies to optimize functional recovery and reduce complications in sarcopenic patients undergoing surgery.

Key words: *sarcopenia, leucin, dietary supplements, nutritional therapy, rehabilitation, pre-habilitation, strengthening exercise, aerobic exercise*

Ricevuto: 4 ottobre 2024
Accettato: 8 ottobre 2024

Corrispondenza
Giovanni Iolascon
E-mail: giovanni.iolascon@gmail.com

Conflitto di interessi
Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Iolascon G, Moretti A, Rondanelli M. Gestione del paziente con sarcopenia nel pre- e post-operatorio: ruolo della riabilitazione e della terapia nutrizionale. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2024;50:89-96; https://doi.org/10.32050/0390-0134-N665

© Copyright by Pacini Editore Srl

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

Introduzione

Il miglioramento dell'*outcome* è un obiettivo primario in qualsiasi intervento terapeutico, in particolare in chirurgia ortopedica. Negli ultimi anni, la ricerca si è concentrata sull'uso di materiali e tecniche innovative per ottimizzare la ripresa funzionale e l'*outcome* globale dei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica. Recentemente, tuttavia, sono emersi approcci alternativi come la pre-abilitazione,

che sta guadagnando sempre più interesse nel contesto chirurgico.
La pre-abilitazione o pre-riabilitazione, ovvero il miglioramento della capacità funzionale del paziente prima dell'intervento chirurgico attraverso un programma riabilitativo, fa parte del *protocollo Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) [1]. Questo protocollo mira a ridurre la morbidità, la mortalità e i tempi di recupero post-operatorio. In particolare, negli interventi ortopedici complessi, come le sostituzioni articolari o le procedure spinali, la pre-abilitazione migliora la condizione fisica e psicologica dei pazienti prima dell'intervento chirurgico, e riesce a condurli all'intervento in una condizione fisica "ottimale" compatibilmente con le comorbidità di cui il paziente è affetto. Questo approccio è pertanto di tipo proattivo ed ha dimostrato di migliorare gli esiti chirurgici, riducendo le complicanze e accelerando il recupero rispetto alla somministrazione di un protocollo riabilitativo nella sola fase postoperatoria.
È noto, inoltre, che anche un corretto approccio nutrizionale, sia prima che dopo la chirurgia possa ridurre i tempi di degenza, migliorare l'*outcome* funzionale e ridurre il rischio di complicanze e di mortalità post-operatoria.
Tra le condizioni patologiche che possono essere oggetto di un trattamento riabilitativo e nutrizionale pre- e post-chirurgico vi è la sarcopenia. Nella sua forma primaria, questa è una condizione caratterizzata dalla progressiva perdita di massa e forza muscolare, che si manifesta con l'invecchiamento. Può tuttavia comparire, quale forma secondaria, anche nelle persone più giovani, come conseguenza di un'immobilizzazione prolungata, una patologia cronica invalidante o un inadeguato apporto nutrizionale di lunga durata. Anche dopo un intervento chirurgico complesso, in particolare in ortopedia, si assiste comunemente alla comparsa di una sarcopenia secondaria "acuta", che ha un rapidissimo *onset*, nel giro di giorni, e può influenzare negativamente, se non curata, l'*outcome* funzionale post-chirurgico.
Nel contesto chirurgico, la sarcopenia rappresenta un fattore di rischio significativo per complicanze post-operatorie, inclusi ritardi nel processo di guarigione, infezioni e un recupero funzionale compromesso. L'atrofia muscolare influisce, pertanto, non solo sulla qualità della vita del paziente, ma aumenta anche la durata del ricovero ospedaliero e i costi sanitari associati.
La gestione del paziente con sarcopenia in fase pre- e post-operatoria è, quindi, cruciale per migliorare l'esito chirurgico e accelerare il recupero. Gli interventi mirati, che combinano l'ottimizzazione nutrizionale e un programma riabilitativo appropriato, sono considerati strategie chiave per contrastare la perdita muscolare e promuovere il recupero funzionale. Inoltre, un approccio multidisciplinare che coinvolga chirurghi, medici nutrizionisti e medici riabilitatori può garantire un trattamento completo e personalizzato per il paziente.

Patofisiologia della sarcopenia

La sarcopenia è il risultato di una complessa interazione tra fattori biologici, ambientali e comportamentali. Alla base del processo di perdita muscolare vi sono meccanismi multifattoriali, che includono:

- invecchiamento: con l'avanzare dell'età, vi è una riduzione fisiologica del numero e delle dimensioni delle fibre muscolari, particolarmente delle fibre di tipo II, responsabili della forza esplosiva. Questo processo è accentuato dalla ridotta capacità rigenerativa delle cellule satelliti muscolari. Con l'invecchiamento, inoltre, si assiste ad un depauperamento numerico e funzionale delle unità motorie, incluse un'alterazione della funzionalità della placca motrice;
- inattività fisica: la riduzione dell'attività fisica contribuisce significativamente alla perdita di massa e forza muscolare. L'inattività porta a una diminuzione dell'input neuromuscolare, che si traduce in una progressiva atrofia muscolare. Nei pazienti chirurgici, l'immobilizzazione pre- e post-operatoria accelera questo processo. L'inattività fisica può causare un depauperamento di entrambi i tipi di fibre muscolari striate (I e II);
- infiammazione cronica: stati infiammatori cronici, spesso associati a malattie croniche come insufficienza cardiaca, malattie polmonari o diabete [2], giocano un ruolo chiave nello sviluppo della sarcopenia. L'infiammazione sistemica promuove la degradazione proteica muscolare attraverso l'attivazione di vie cataboliche, come il sistema ubiquitina-proteasoma. Nelle suddette condizioni patologiche vengono coinvolte anche le componenti non muscolari dell'organo muscolo (tessuto adiposo e connettivale). L'infiammazione è un elemento patogenetico fondamentale, nella cosiddetta obesità sarcopenica, caratterizzata da una ridotta massa e funzione muscolare che si associa ad un incremento sistemico del tessuto adiposo, in particolare di quello intramuscolare;
- malnutrizione: la malnutrizione proteico-energetica è uno dei fattori più comuni associati alla sarcopenia. Un apporto inadeguato di proteine e aminoacidi essenziali, unitamente a una riduzione della sintesi proteica, porta a una perdita progressiva della massa muscolare. Nei pazienti chirurgici, il catabolismo post-operatorio peggiora ulteriormente questa condizione;
- alterazioni ormonali: con l'invecchiamento si verificano cambiamenti ormonali che influenzano negativamente il metabolismo muscolare. La riduzione degli ormoni anabolici, come il testosterone e l'ormone della crescita (GH), combinata con l'aumento degli ormoni catabolici, come il cortisolo, contribuisce alla perdita di massa muscolare;
- fattori genetici: alcuni individui possono essere geneticamente predisposti a una maggiore suscettibilità alla sarcopenia. Studi hanno identificato variazioni genetiche che influenzano la risposta muscolare all'invecchiamento e agli stress ambientali, come l'inattività o la malnutrizione.

Implicazioni cliniche della sarcopenia in chirurgia

La presenza di sarcopenia in pazienti sottoposti a interventi chirurgici è associata a un aumento delle complicanze post-operatorie. La riduzione della forza muscolare comporta un rischio maggiore di cadute, difficoltà nel recupero post-operatorio e una maggiore necessità di riabilitazione intensiva e/o in ambiente nosocomiale. Inoltre, i pazienti con sarcopenia presentano spesso una guarigione più lenta delle ferite chirurgiche, complicazioni infettive, e una permanenza più lunga in ospedale. Nei casi più gravi, la sarcopenia può essere associata a una mortalità aumentata. La valutazione pre-operatoria del paziente con sarcopenia rappresenta un passaggio cruciale per la pianificazione di un intervento chirurgico sicuro ed efficace. L'identificazione precoce della sarcopenia consente di implementare strategie di trattamento mirate prima dell'intervento, migliorando così l'esito post-operatorio. Diversi strumenti e metodologie sono disponibili per valutare la presenza e la gravità della sarcopenia.

Valutazione strumentale e clinica della sarcopenia

Nella programmazione di un intervento chirurgico ortopedico complesso, quale un'artroprotesi o una stabilizzazione vertebrale, è utile indagare preventivamente sull'esistenza di una pregressa condizione sarcopenica. Il questionario di screening più consigliato e validato è il SARC-F, nel quale si procede a domande su sintomi come difficoltà a sollevare pesi, camminare e alzarsi da una sedia. Con questo test è possibile identificare con sufficiente accuratezza i soggetti a rischio di sarcopenia. Questo questionario è rapido da somministrare e aiuta a identificare i pazienti che necessitano di valutazioni strumentali e cliniche più approfondite (Fig. 1).

In quei pazienti che il SARC-F ha identificato come soggetti a rischio di sarcopenia, è bene procedere ad una valutazione della forza muscolare. Tra le metodiche di valutazione della forza più semplici e comuni vi è l'*Handgrip Strength Test* (test della forza della presa manuale) che è un test semplice e non invasivo che quantifica la forza muscolare globale attraverso la misurazione della forza di presa della mano. Valori inferiori a un certo range di riferimento indicano una perdita significativa di forza muscolare e possono suggerire la presenza di sarcopenia (Tab. I).

Nel caso di comprovato deficit di forza muscolare all'*Handgrip Strength Test* si dovrà procedere ad un esame più complesso di analisi quantitativa della massa muscolare. A tal fine si può ricorrere a due tecniche abbastanza diffuse:

- la *Dual-Energy X-ray Absorptiometry* (DXA): una tecnica di *imaging* che misura la densità ossea e la massa magra, attraverso l'uso di basse dosi di radiazioni ionizzanti, consentendo di determinare la quantità di muscolo scheletrico;
- la bioimpedenziometria: un metodo che utilizza la resistenza elettrica per stimare la composizione corporea, tra cui la massa muscolare. Sebbene sia meno accurata della DXA, è facilmente accessibile e non invasiva.

Infine, per accertare la severità della patologia sarcopenica occorre una valutazione funzionale (di performance) che può essere eseguita, ad esempio, con il *Timed Up and Go* (TUG), che misura il tempo impiegato da un paziente per alzarsi da una sedia, camminare per una breve distanza e tornare alla sedia. Tale test può fornire informazioni sulla funzionalità globale del paziente e sulla sua capacità di recupero post-operatorio.

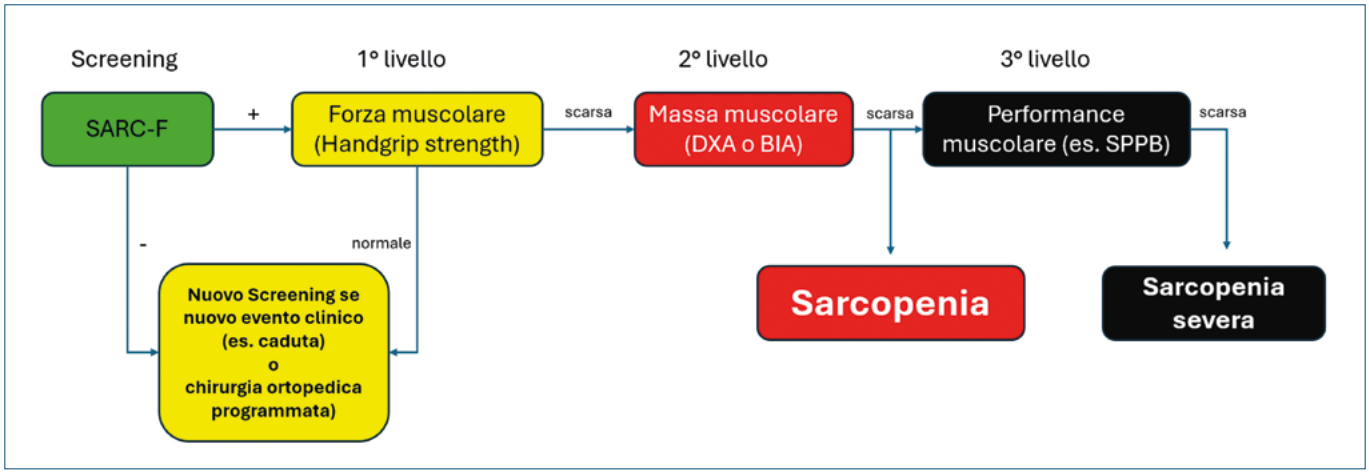

Figura 1. *Flow chart* operazionale per la diagnosi di sarcopenia nel paziente da sottoporre a chirurgia ortopedica complessa.

Tabella I. Valori soglia per le varie metodiche utilizzate per la diagnosi secondo il Gruppo di Lavoro Europeo sulla sarcopenia.

Parametro	Valore soglia
SARC-F	≥ 4
Handgrip Strength	Uomini < 27 kg, Donne < 16 kg
Massa muscolare appendicolare (misurata con DXA o BIA)	Uomini < 20 Kg, Donne < 15 Kg
Massa muscolare appendicolare/altezza^2 (misurata con DXA o BIA)	Uomini < 7 Kg/m2 Donne: < 5,5 Kg/m2
SPPB	≤ 8
Velocità del cammino (su 4 metri)	≤ 0,8 m/s
TUG	≥ 20 secondi

Abbreviazioni: SPPB = *Short Physical Performance Battery*, TUG = *Timed Up and Go*.

Valutazione nutrizionale pre-operatoria

La sarcopenia è strettamente legata alla malnutrizione, pertanto è essenziale una valutazione nutrizionale completa prima dell'intervento. Strumenti standardizzati come il *Mini Nutritional Assessment* (MNA), test specifico per valutare il rischio di malnutrizione nel paziente anziano e il *Subjective Global Assessment* (SGA) oppure il *Malnutritional Universal Screening Tool* (MUST), specifici per il soggetto adulto, aiutano a identificare i pazienti malnutriti o a rischio di malnutrizione. Questi strumenti tengono conto di fattori come il peso corporeo, l'assunzione alimentare, la perdita di peso involontaria e la presenza di malattie croniche.

Il programma riabilitativo nell'ottimizzazione del recupero funzionale nel pre-operatorio

L'ottimizzazione della funzionalità muscolare e della resistenza fisica nel periodo pre-operatorio rappresenta una componente essenziale nella gestione dei pazienti con sarcopenia. Diversi studi dimostrano che la combinazione di esercizio fisico e interventi nutrizionali può significativamente migliorare l'esito post-operatorio, riducendo le complicanze e accelerando il recupero.

Programmi di esercizio fisico pre-operatorio

Gli interventi di esercizio fisico pre-operatorio, noti anche nel loro complesso come pre-abilitazione, mirano a migliorare la capacità funzionale e la resistenza muscolare prima dell'intervento chirurgico. Questi programmi si concentrano principalmente su due tipi di esercizio: rinforzo muscolare ed esercizio aerobico. In particolare, per il training di rinforzo, i guadagni ottenuti praticando l'esercizio, per 1-4 serie da 8-15 ripetizioni, per 2-3 volte a settimana per un periodo di 6-12 settimane, sono direttamente proporzionali alla resistenza progressivamente crescente contro la quale viene eseguita la contrazione muscolare [3].

Nello studio *Franconian Osteopenia and Sarcopenia Trial* (FrOST), uomini anziani con osteosarcopenia, sottoposti ad un programma di rinforzo muscolare ad alta intensità, combinato con un intervento nutrizionale di supplementazione proteica e di vitamina D, conservavano la stessa densità minerale ossea lombare e miglioravano la massa muscolare scheletrica e la forza degli estensori dell'anca dopo 12 mesi, a differenza del gruppo di controllo che mostrava un declino degli stessi parametri [4]. Una recente meta-analisi, inoltre, suggerisce che il training multimodale (rinforzo muscolare, esercizio aerobico ed esercizio di equilibrio) migliora la qualità di vita degli anziani sarcopenici, con un beneficio aggiuntivo se integrati con interventi nutrizionali [5]. Un programma riabilitativo che include esercizi di rinforzo muscolare associati a esercizi per il controllo dell'equilibrio, mostra inoltre un impatto positivo anche sulla disabilità e sul rischio di caduta [6].

L'esercizio aerobico è un complemento fondamentale al rinforzo muscolare. Tale esercizio migliora l'endurance muscolare attraverso il miglioramento della funzione mitocondriale e con l'aumento dell'attività enzimatica. La finalità principale dell'esercizio aerobico è il mantenimento della funzione cardiorespiratoria, con conseguenti effetti positivi anche sulla capacità di eseguire il training di rinforzo e di migliorare l'aderenza in generale al programma riabilitativo. Nella chirurgia ortopedica di elezione, in attesa dell'intervento chirurgico, il paziente dovrebbe, se possibile, praticare regolarmente l'esercizio aerobico, consistente in 30 minuti al giorno per almeno tre sessioni a settimana, attraverso l'esecuzione di attività comuni quali il camminare, la camminata veloce, il ciclismo, il nuoto. È consigliabile iniziare con un'intensità bassa per 5-10 minuti al giorno, seguita da una fase a intensità moderata della durata di almeno 10 minuti, per almeno 5 giorni a settimana; infine, una fase ad alta intensità della durata di almeno 20-30 minuti [7].

In caso di paziente con una sarcopenia severa, è possibile ricorrere anche a tecniche di stimolazione elettrica neuro-

muscolare per migliorare la massa e la funzione muscolare. Questa tecnica prevede l'applicazione di stimoli elettrici ai muscoli per indurre contrazioni. La stimolazione elettrica può essere utile nei pazienti che non possono svolgere esercizi fisici attivi durante il periodo post-operatorio, promuovendo il mantenimento della massa muscolare e riducendo il rischio di sarcopenia acuta.
Un programma riabilitativo pre-operatorio, che includa esercizi aerobici e di rinforzo muscolare, personalizzati in base alla condizione fisica di partenza del paziente e alla tipologia di intervento chirurgico pianificato, è certamente utile nel migliorare la riserva funzionale del paziente, preparandolo al trauma chirurgico e riducendo i tempi di recupero.

Ruolo dell'intervento nutrizionale, in particolare dei modulatori pro-anabolici, nella gestione della sarcopenia nel pre- e nel post-operatorio

Una adeguata alimentazione rappresenta un supporto imprescindibile ai programmi riabilitativi sia nella fase pre-operatoria sia nella fase post-operatoria al fine di contrastare l'istaurarsi della sarcopenia o curare una sarcopenia conclamata. Varie linee guida, come ad esempio quelle della *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) [8], hanno ben identificato da tempo le raccomandazioni nutrizionali specifiche per il management della sarcopenia. Un ulteriore step su cui si è concentrata la letteratura scientifica negli ultimi anni è quello di associare l'assunzione di modulatori pro-anabolici ad una dieta appropriata.
Il concetto di modulatori anabolici è stato introdotto da Bauer [9] nel *position paper* del gruppo di studio PROT-AGE: sono infatti classificati come sostanze che influenzano le azioni ormonali e metaboliche per promuovere la crescita muscolare e aumentare la massa muscolare, rappresentando una nuova strategia per la gestione dello squilibrio nutrizionale. Tra i modulatori pro-anabolici, la vitamina D, la leucina, gli omega-3 e i probiotici svolgono un ruolo chiave nella gestione della sarcopenia.
Il ruolo della vitamina D nell'omeostasi umana è essenziale in quanto è coinvolta in molti processi, dalla ben nota salute delle ossa all'infiammazione e ai percorsi metabolici. Mantenere valori normali di 25-idrossivitamina D (25(OH) D) dovrebbe quindi essere un problema nel contesto dei professionisti sanitari in quanto contribuisce ad avere un organismo sano per tutta la vita.
Una meta-analisi condotta da Hilger e collaboratori nel 2014 ha mostrato come i livelli mondiali di vitamina D nel sangue siano bassi, poiché più di un terzo degli studi analizzati presentava valori di 25(OH)D inferiori a 50 nmol/l, sebbene con un elevato grado di variabilità a seconda dei paesi e delle regioni [10]. Bassi livelli di vitamina D sono stati infatti associati al rischio di alcune condizioni patologiche, come la propensione alle cadute, l'incidenza di fratture, eventi cardiovascolari, neoplasie (in particolare del colon, del seno e della prostata), sindromi depressive, diabete, sclerosi multipla e numerose altre condizioni patologiche. La relazione tra livelli di 25(OH)D e rischio rilevante per alcune di queste condizioni sembrerebbe indicare che i livelli ottimali di concentrazione di 25(OH)D siano intorno a 75-100 nmol/l (o 30-45 ng/ml). Durante l'invecchiamento i livelli di vitamina D diminuiscono anche come conseguenza di un'insufficiente esposizione alla luce solare, di uno scarso apporto di vitamina D con gli alimenti e di un aumento della massa grassa. La condizione di ipovitaminosi D è stata collegata a miopatia prossimale (difficoltà ad alzarsi dalla sedia, impotenza funzionale nel portare le braccia sopra la testa, etc.), a sarcopenia e riduzione della forza muscolare, con disturbi dell'equilibrio e conseguente aumento del rischio di cadute. Inoltre, con l'avanzare dell'età si verifica una progressiva diminuzione del recettore della vitamina D (VDR) a livello muscolare che determina una minore risposta delle cellule muscolari alla vitamina D. Questo meccanismo influenza la sintesi proteica muscolare, con una diminuzione delle fibre II e possibile sviluppo di sarcopenia. La forza di presa della mano è stata descritta come direttamente correlata alle concentrazioni sieriche di 25-OHD3 e alla prestazione fisica sia negli uomini che nelle donne. Livelli sierici di 25OHD < 25,0 nmol/L erano significativamente associati a punteggi SPPB inferiori, mentre livelli sierici di 25OHD < 50,0 nmol/L erano significativamente associati a una minore forza di presa della mano dopo l'aggiustamento per variabili sociodemografiche, caratteristiche comportamentali e stagione. In uno studio longitudinale olandese (follow-up di 3 anni), i ricercatori hanno dimostrato come la carenza di vitamina D insieme a livelli elevati di ormone paratiroideo possano causare perdita di forza e massa muscolare, determinando lo stato di sarcopenia. Inoltre, alte concentrazioni (40-94 nmol/L) di vitamina D erano associate a una migliore funzionalità muscoloscheletrica negli arti inferiori. Gli studi clinici sull'integrazione di vitamina D negli anziani con basso stato di vitamina D hanno riportato principalmente miglioramenti nelle prestazioni muscolari e riduzioni delle cadute. I meccanismi sono probabilmente sia indiretti tramite calcio e fosfato sia diretti tramite attivazione del recettore della vitamina D (VDR) sulle cellule muscolari da parte della 1,25-diidrossivitamina D [1,25(OH)2D]. Una meta-analisi condotta da Beaudart nel 2014 ha studiato il ruolo dell'integrazione di vitamina D esaminando 29 articoli che coinvolgevano un totale di 5615 soggetti, sulla forza muscolare scheletrica, sulla massa muscolare e sulla potenza muscolare. I risultati dei 29 studi clinici randomizzati identificati hanno mostrato un effetto positivo significativo dell'integrazione di vitamina D sulla forza muscolare (in particolare arti inferiori) e gli effetti potrebbero essere più importanti con persone che presentano una concentrazione basale di 25[OH]D inferiore a 30

nmol/L, con pazienti istituzionalizzati e partecipanti di età pari o superiore a 65 anni [11]. È stato dimostrato come nei soggetti anziani sarcopenici debba essere fornita un'integrazione di almeno 800-1.000 UI al giorno di vitamina D [12].
La leucina, un aminoacido essenziale a catena ramificata, ha dimostrato di essere efficace nel modulare positivamente il turnover proteico e l'anabolismo poiché provoca un aumento significativo nell'espressione del percorso di segnalazione regolato dai nutrienti chiamato *mammalian target of rapamycin complex 1* (mTORC1). Il percorso di segnalazione mTOR è coinvolto in varie funzioni cellulari, come la sintesi proteica e l'autofagia. Allo stesso modo, l'assunzione di alimenti ricchi di leucina migliora la sintesi delle proteine nel muscolo scheletrico e una diminuzione della proteolisi attraverso la stimolazione dell'asse di segnalazione formato dal co-attivatore 1-alfa del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PGC-1), che, tra le altre funzioni, è responsabile della regolazione della biogenesi mitocondriale, della degradazione proteica e dell'autofagia, nonché dell'asse di segnalazione correlato alla proteina chinasi attivata dall'adenosina monofosfato (AMPK) e alla sirtuina 1 (SIRT1) (SIRT1-AMPK), entrambe formanti l'asse SIRT1-AMPPGC-1. Infatti, le proteine dovrebbero essere per lo più di alta qualità, come le proteine del siero del latte, con alto contenuto di aminoacidi essenziali (EAA) e ricche di leucina. A ogni pasto, l'assunzione di proteine di alta qualità e a rapido assorbimento dovrebbe variare da 25 a 30 grammi, con un apporto di leucina che va da 2,8 a 3 grammi e questo dovrebbe essere fornito almeno tre volte al giorno. Di conseguenza, l'assunzione di circa 20-30 g di proteine ad alto valore biologico (10-15 g di aminoacidi essenziali con almeno 3 g di leucina), preferibilmente di origine animale, distribuite nei tre pasti principali (colazione, pranzo e cena) è stata suggerita come una delle principali strategie efficaci per contrastare il catabolismo proteico e l'atrofia muscolare legata all'età [13].
Gli acidi grassi omega-3, in particolare l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA), sono stati studiati per il loro potenziale ruolo nell'attenuare il rischio e la progressione della sarcopenia. Sono stati proposti diversi meccanismi attraverso i quali gli acidi grassi omega-3 possono giovare alla salute muscolare: proprietà antinfiammatorie, che riducono l'infiammazione cronica (*inflammaging*); espressione aumentata del *pathway* del complesso 1 del target meccanicistico della rapamicina (mTORC1), che regola la sintesi proteica muscolare e la crescita muscolare; riduzione della degradazione proteica intracellulare, che contribuisce alla perdita muscolare; miglioramento della biogenesi e della funzione mitocondriale, che aumenta la produzione di energia muscolare e riduce lo stress ossidativo; trasporto migliorato degli amminoacidi nelle cellule muscolari, che supporta la crescita e il mantenimento muscolare; modulazione dell'attività della giunzione neuromuscolare, che migliora la funzione e la forza muscolare. Gli integratori di omega-3 hanno dimostrato di essere più efficaci dei trattamenti a base di ormoni nell'aumentare la massa e la funzione muscolare negli anziani sani. L'esercizio fisico, in particolare l'allenamento di resistenza, e il trattamento con testosterone, ormone della crescita o deidroepiandrosterone hanno effetti benefici sulla massa e sulla funzione muscolare. Tuttavia, nella pratica clinica, è difficile raggiungere la conformità a un programma di esercizi efficace e la sicurezza dell'uso a lungo termine di agenti anabolizzanti, come testosterone e ormone della crescita, non è chiara perché possono causare gravi effetti collaterali (incluso l'infarto miocardico). L'efficacia degli omega-3 sulla massa e sulla funzione muscolare è stata ampiamente dimostrata. Gli integratori di acidi grassi omega-3 a più di 2 g/giorno possono contribuire all'aumento della massa muscolare e migliorare la velocità di camminata, soprattutto per coloro che hanno ricevuto più di 6 mesi di intervento. È stato dimostrato che esiste un'associazione positiva tra l'integrazione di acidi grassi omega-3 e la massa muscolare corporea complessiva, il volume, la funzione e la forza. È stato scoperto che i probiotici hanno potenziali benefici nell'attenuare la sarcopenia attraverso diversi meccanismi, come la promozione dell'anabolismo migliorando l'assorbimento e la digestione degli aminoacidi, la modulazione della permeabilità intestinale e la competizione con i batteri intestinali patogeni. Si ritiene che i probiotici promuovano l'anabolismo migliorando l'assorbimento e la digestione degli aminoacidi, il che può aiutare a contrastare la perdita muscolare associata alla sarcopenia. I probiotici possono anche ridurre il catabolismo del muscolo scheletrico competendo con i batteri intestinali patogeni coinvolti nei percorsi pro-infiammatori, riducendo l'infiammazione sistemica e lo stress ossidativo. Il microbiota intestinale svolge un ruolo cruciale nella regolazione della massa e della forza muscolare e i probiotici possono modulare il microbioma intestinale per promuovere la salute muscolare. Una revisione sistematica e una meta-analisi del 2023 di 24 studi hanno rilevato che i probiotici hanno aumentato significativamente la massa muscolare (+0,42 kg), rispetto al placebo, e tra sei RCT la forza muscolare globale è aumentata di 0,69 kg; una durata più lunga dell'integrazione probiotica (> 12 settimane) si è rivelata più efficace nell'indurre guadagni di massa muscolare rispetto all'integrazione a breve termine (< 12 settimane) [14].
È stato dimostrato che gli omega-3 agiscono in maniera sinergica con la leucina, condividendo lo stesso meccanismo d'azione sulla massa e performance muscolare; entrambi, inoltre, sono nutrienti essenziali che non vengono sintetizzati dall'organismo. Per quanto riguarda i probiotici, *Lactobacillus paracasei* PS23 (LPPS23) può supportare l'attività della leucina e degli acidi grassi essenziali omega 3 mediante la modulazione del microbiota intestinale, secondo l'ipotesi dell'asse muscolo-intestino; infatti, il microbiota intestinale è in grado di influenzare il metabolismo muscolare. Al fine di valutare l'efficacia di una combinazione innovativa per la costituzione di un alimento a fini medici speciali com-

posto da leucina (2,5 g), acidi grassi della serie omega-3 (500 mg) e LPPS23 (30 miliardi), è stato condotto uno studio clinico randomizzato in doppio cieco contro placebo in pazienti anziani sarcopenici [15]. Un totale di 60 partecipanti (età 79,7 ± 4,8 anni e indice di massa corporea di 22,2 ± 2,1 kg/m2) sono stati arruolati e assegnati in modo casuale al gruppo di intervento o al gruppo placebo. Confrontando le differenze di effetti tra i gruppi (effetti dell'intervento meno quelli del placebo), la massa magra appendicolare è aumentata in modo significativo nel gruppo di intervento ($p < 0,05$), mentre non si sono registrati cambiamenti significativi nel gruppo placebo (Fig. 2). Analogamente, sono state osservate differenze significative anche per la scala Tinetti ($p < 0,05$), il punteggio totale *Short Physical Performance Battery* (SPPB) ($p < 0,05$) e la forza muscolare della mano ($p < 0,05$). Il tessuto adiposo viscerale è diminuito significativamente nel gruppo di intervento rispetto al gruppo placebo a 60 giorni ($p = 0,001$). Nel gruppo di intervento è stato osservato un aumento statisticamente significativo dei livelli di valina, leucina, isoleucina e dei profili aminoacidici totali rispetto al gruppo placebo a 60 giorni ($p = 0,001$). Nel complesso, questi effetti benefici possono essere attribuiti alla composizione innovativa di questo alimento a fini medici speciali, che potrebbe essere preso in considerazione per il trattamento della sarcopenia negli anziani.
Inoltre, i dati disponibili indicano che una alimentazione adeguata associata ad un'integrazione nutrizionale orale mirata per il tessuto muscolare è una componente essenziale dell'approccio terapeutico della sarcopenia sia nella fase pre-operatoria sia nella fase post-operatoria del paziente ortopedico (Tab. II).

Conclusioni

In conclusione, è ormai chiaro che, nell'armamentario terapeutico della gestione della sarcopenia, in particolare

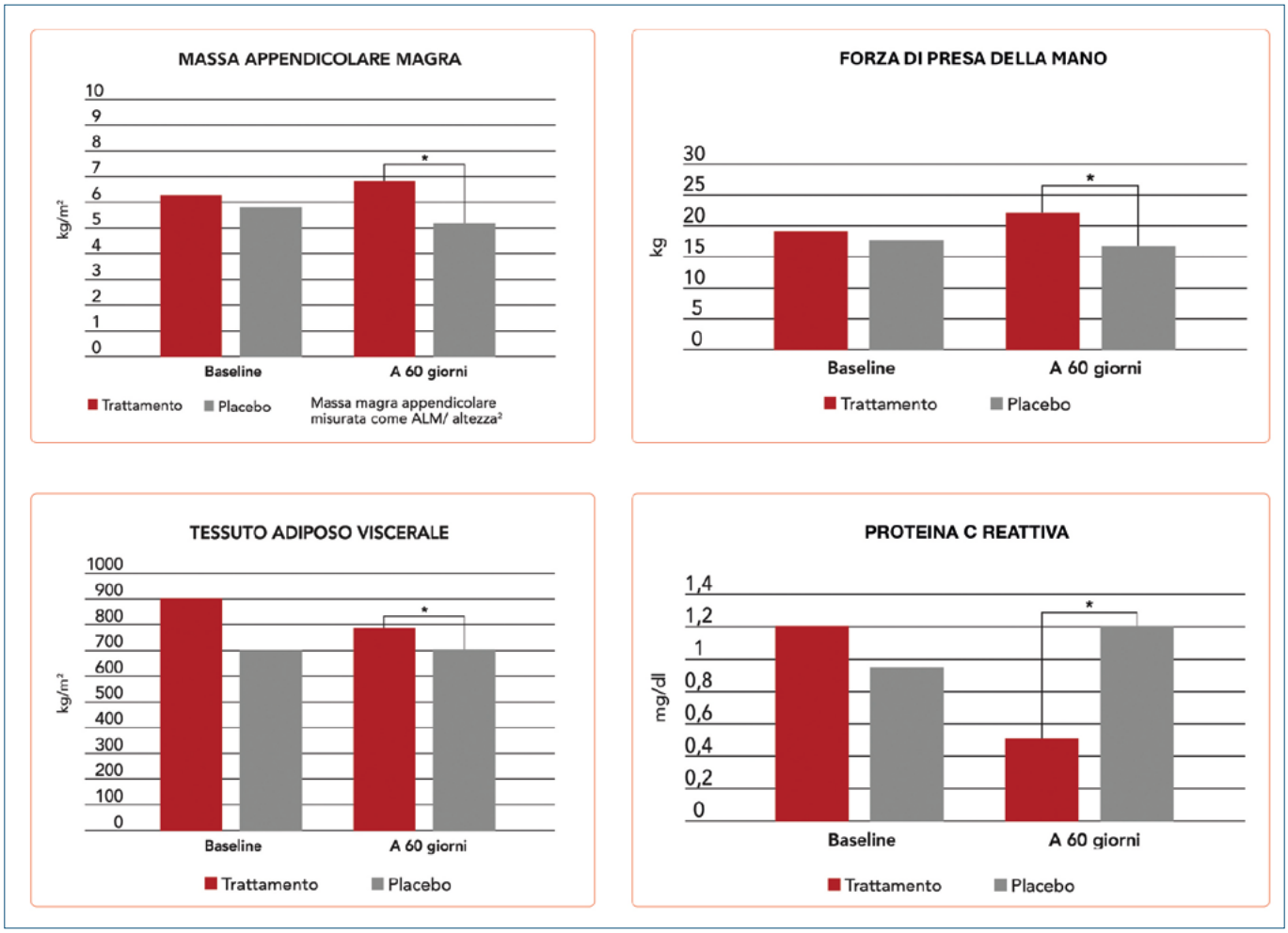

Figura 2. Efficacia della combinazione di leucina, acidi grassi omega-3 e *Lactobacillus paracasei* PS23 nel trattamento della sarcopenia.

Tabella II. Alterazioni nutrizionali/metaboliche e relative proposte di trattamento nutrizionale/integrativo.

Situazioni da correggere	Intervento
Inadeguata assunzione di proteine	Arrivare ad assumere 1,2-1,5 g di proteine pro kg di peso corporeo, da assumere suddivise nei tre pasti principali (colazione, pranzo, cena)
Ridotta sintesi proteica muscolare	Arrivare ad assumere 2,5-2,8 g di leucina per pasto (colazione, pranzo, cena)
Ridotti livelli di vitamina D ematica	Integrare con supplementi di vitamina D (almeno 800 UI/giorno, personalizzando l'integrazione sulla base del valore ematico) da assumere al pasto principale
Alterazioni del microbiota intestinale (disbiosi)	Supplementare con probiotici (*Lacotobacillus Paracasei* PS23 (30 miliardi UFC)

nella fase pre- e post-operatoria del paziente da sottoporre a chirurgia ortopedica, l'approccio multimodale e multidisciplinare, che include la riabilitazione e l'alimentazione adeguata associata ad un'integrazione nutrizionale orale, è l'intervento con maggiori evidenze di successo e dovrebbe essere offerto come intervento di prima linea.

Fonti di finanziamento
Nessuna.

Contributo degli autori
G.I., A.M e M.R.: concettualizzazione, scrittura del manoscritto.

Dichiarazione etica
Non applicabile.

Bibliografia

1 Dong J, Lei Y, Wan Y, Dong P, Wang Y, Liu K, Zhang X. Enhanced recovery after surgery from 1997 to 2022: a bibliometric and visual analysis. Updates Surg. 2024;76(4):1131-1150. https://doi.org/10.1007/s13304-024-01764-z. Epub 2024 Mar 6. PMID: 38446378.

2 Moretti A, Palomba A, Iolascon G, et al. Osteosarcopenia and type 2 diabetes mellitus in post-menopausal women: a case-control study. Orthop Rev (Pavia). 2022;14(6):38570. https://doi.org/10.52965/001c.38570. PMID: 36267222; PMCID: PMC9568414.

3 Beckwée D, Delaere A, Aelbrecht S, et al. Exercise Interventions for the Prevention and Treatment of Sarcopenia. A Systematic Umbrella Review. J Nutr Health Aging. 2019;23(6):494-502. https://doi.org/10.1007/s12603-019-1196-8. PMID: 31233069.

4 Kemmler W, Kohl M, Fröhlich M, et al. Effects of High-Intensity Resistance Training on Osteopenia and Sarcopenia Parameters in Older Men with Osteosarcopenia-One-Year Results of the Randomized Controlled Franconian Osteopenia and Sarcopenia Trial (FrOST). J Bone Miner Res. 2020;35(9):1634-1644. https://doi.org/10.1002/jbmr.4027. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32270891.

5 Shen Y, Shi Q, Nong K, et al. Exercise for sarcopenia in older people: A systematic review and network meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2023;14(3):1199-1211. https://doi.org/10.1002/jcsm.13225. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37057640; PMCID: PMC10235889.

6 Liang Y, Wang R, Jiang J, et al. A randomized controlled trial of resistance and balance exercise for sarcopenic patients aged 80-99 years. Sci Rep. 2020;10(1):18756. https://doi.org/10.1038/s41598-020-75872-2. PMID: 33127948; PMCID: PMC7603310.

7 Iolascon G, Di Pietro G, Moretti A, et al. Physical exercise and sarcopenia in older people: position paper of the Italian Society of Orthopaedics and Medicine (OrtoMed). Clin Cases Miner Bone Metab. 2014;11(3):215-21. PMID: 25568656; PMCID: PMC4269146.

8 Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. Clin Nutr. 2014;33(6):929-36. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.04.007. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24814383; PMCID: PMC4208946.6

9 Bauer J, Biolo G, Cederholm T, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. J Am Med Dir Assoc. 2013;14(8):542-59. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.021. Epub 2013 Jul 16. PMID: 23867520.

10 Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. Br J Nutr. 2014;111(1):23-45. https://doi.org/10.1017/S0007114513001840. Epub 2013 Aug 9. PMID: 23930771.

11 Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(11):4336-45. https://doi.org/10.1210/jc.2014-1742. Epub 2014 Jul 17. PMID: 25033068.

12 Giacosa A, Barrile GC, Mansueto F, et al. The nutritional support to prevent sarcopenia in the elderly. Front Nutr. 2024:11:1379814. https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1379814

13 Rondanelli M, Klersy C, Terracol G, et al. Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly. Am J Clin Nutr. 2016;103(3):830-40. https://doi.org/10.3945/ajcn.115.113357. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26864356.

14 Prokopidis K, Giannos P, Kirwan R, et al. Impact of probiotics on muscle mass, muscle strength and lean mass: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2023;14(1):30-44. https://doi.org/10.1002/jcsm.13132. Epub 2022 Nov 22. PMID: 36414567; PMCID: PMC9891957.

15 Rondanelli M, Gasparri C, Barrile GC, et al. Effectiveness of a Novel Food Composed of Leucine, Omega-3 Fatty Acids and Probiotic Lactobacillus paracasei PS23 for the Treatment of Sarcopenia in Elderly Subjects: A 2-Month Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. Nutrients. 2022;14(21):4566. https://doi.org/10.3390/nu14214566. PMID: 36364828; PMCID: PMC9656258.